



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 55059

(13) A

(51) 7 A61K35/64

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) БЕЗВИДХОДНИЙ СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК ПРОПОЛІСУ

1

2

(21) 2002065083

(22) 19 06 2002

(24) 17 03 2003

(46) 17 03 2003, Бюл. № 3, 2003 р.

(72) Тихонов Олександр Іванович, Ярних Тетяна Григорівна, Тихонова Світлана Олександрівна

(73) Тихонов Олександр Іванович, Ярних Тетяна Григорівна

(57) 1 Безвідходний спосіб одержання біологічно активних сполук прополісу, що включає використання як розчинників води та спирту етилового, обробку прополісу-сирцю водою підвищеної температури, який відрізняється тим, що прополіс-сирець обробляють водою при співвідношенні відповідно 1:2 - 1:10 при температурі 50-100°C до одержання трьох фракцій воску, водної витяжки та осаду, при додаванні до водної витяжки солюбілізатора одержують гідрофільні сполуки прополісу, при додаванні до осаду неполярного розчинника одержують гідрофобні сполуки прополісу

2 Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що як солюбілізатор використовують твін-80 або ОС-20, або полівінілпіролідон, або інші фармацевтично прийнятні речовини

3 Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що як неполярний розчинник використовують спирт ети-

ловий 80-95% або пропіленгліколь, або поліетиле-  
ноксид, або твін-80, або інші фармацевтично при-  
йнятні речовини

4 Спосіб за п. 1, п. 2, який відрізняється тим, що солюбілізатор додають у кількості 0,1-10 %

5 Спосіб за п. 1, п. 3, який відрізняється тим, що неполярний розчинник додають у кількості 0,1-10%

6 Спосіб за п. 1, п. 5, який відрізняється тим, що при використанні як солюбілізатор полівінілпіролі-  
дону з наступним упарюванням та вакуумним су-  
шінням одержують фенольний гідрофільний пре-  
парат прополісу

7 Спосіб за п. 1, п. 4, який відрізняється тим, що при використанні як неполярного розчинника спир-  
ту етилового 80 - 95 % з наступною фільтрацією  
розчину одержують настояку прополісу

8 Спосіб за п. 1, п. 4, який відрізняється тим, що при використанні як неполярного розчинника спир-  
ту етилового 80-95% з наступною очисткою, су-  
шінням та подрібненням одержують фенольний  
гідрофобний препарат прополісу

9 Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що при  
очищенні та стерильній фільтрації фракції водної  
витяжки одержують очні краплі

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної галузі, зокрема до безвідходних способів одержання біологічно активних, в тому числі, стандартизованих, сполук прополісу для створення на їх основі препаратів різних лікарських форм, і може бути використаний у гомеопатії, косметології, парфумерії, харчовій промисловості тощо

Прополіс має численні позитивні властивості, які роблять його цінним засобом в арсеналі лікування тяжких хвороб різної етіології. Проте для створення лікарських препаратів на основі прополісу необхідно одержати з нього стандартизовані біологічно активні лікарські субстанції з підвищеним ступенем засвоєння організмом, які гарантують стандарту якість одержаних ліків

Відомо досить багато способів виділення біологічно активних речовин з прополісу-сирцю мето-

дами простої мацерації, фракційно-диференційованого екстрагування, кріотехнології

Зокрема відомий спосіб одержання біологічно активних поліфенольних сполук з прополісу (Авт. свид. СРСР №484871, МКл А61К 17/00 заявл. 27 03 74, опубл. 25 09 75, Бюл. №35), який полягає у послідовній багаторазовій обробці прополісу-сирцю петролейним ефіром, хлороформом, абсолютним спиртом, причому спиртові витягнення упарюють у вакуумі, а одержаний залишок розчиняють у безводному ацетоні, додаючи згодом дистильовану воду, водно-ацетоніві розчини упарюють, багаторазово обробляють етилацетатом, зневоднюють, розводять хлороформом і осаджують цільовий продукт петролейним ефіром

Недоліком відомого способу є його складність, багатостадійність, тривалість, використання вибу-

(13) A

(11) 55059

(19) UA

хонебезпечних і екологічно шкідливих реагентів. Даний спосіб є нетехнологічним для впровадження у промислове виробництво.

Відомий також спосіб одержання прополісного екстракту, що має протипроменеву дію (Патент №1740, Україна, А61К 35/64, заявл. 29.10.93, опубл. 25.10.94, Бюл. №3), шляхом обробки сировини петролейним ефіром, екстракції етанолом, упарювання одержаного екстракту з наступним витримуванням протягом 5-6 годин при температурі -5°C -10°C.

До недоліків способу можна віднести, як і у попередньому випадку, використання вибухонебезпечного реагенту - петролейного ефіру та спеціального обладнання. Продуктом даного способу є біологічно активна субстанція прополісу.

Відомий спосіб одержання біологічно активних сполук з прополісу (Патент №1741, Україна, А61К 35/64, заявл. 29.10.93, опубл. 25.10.94, Бюл. №3), який полягає у тому, що попередньо охолоджений рідким азотом до температури від -30°C до -196°C прополіс подрібнюють і екстрагують етанолом при температурі від -10°C до +10°C з наступним фільтруванням.

Промислове освоєння такого способу є проблематичним внаслідок використання спеціального криоблагоднання.

Найближчим до заявленого є спосіб одержання екстракту прополісу, який має противиразкову та гепатозахисну дію (Патент №1390834, Росія, МКВ 4 А 61К 35/64, заявл. 06.08.85, виданий замість авторського свідоцтва 01.07.91). Згідно зі способом - прототипом прополіс-сирець подрібнюють, віск видаляють шляхом обробки водою при 80°C-90°C у співвідношенні 1:5 протягом 1 години. Операцію повторюють двічі. Віск та водні витягнення відкидають, одержаний залишок прополісу обробляють гострим паром під тиском 2,2 атм протягом 1,5 години, конденсат відкидають. Очищений прополіс сушать, подрібнюють і екстрагують 95% етиловим спиртом 1 годину при температурі 92°C. Після охолодження суміш фільтрують і промивають осад 95% етиловим спиртом. Спиртові витягнення видаляють при сушінні у вакуум-сушильній шафі. Одержаний продукт подрібнюють.

Проте зазначений спосіб має ряд недоліків, до яких, у першу чергу, можна віднести використання таких технологічних прийомів, як обробка гострим паром під тиском протягом 1,5 години, що не лише ускладнює впровадження способу у промислове виробництво, але й призводить до руйнування частини термолабільних біологічно активних речовин. Крім того, спосіб передбачає відкидання у відходи водних розчинів, які містять до 5% біологічно активних фенольних сполук прополісу. Як спосіб-прототип так і наведені вище аналоги спрямовані на одержання одного цільового продукту, втрачаючи решту цінних продуктів, які можуть знайти своє використання у виробництві фармацевтичних, косметичних, харчових засобів.

Завданням винаходу є створення безвідходного способу одержання біологічно активних сполук прополісу, в якому шляхом застосування фармацевтично прийнятних солюбілізаторів і неполярних розчинників та використання продуктів, утворених на всіх стадіях здійснення способу, одержують як

готові лікарські препарати, так і цілий спектр біологічно активних сполук прополісу, які можуть бути використані при створенні фармацевтичних засобів у різних лікарських формах (таблетки, супозитори, аерозолі, мазі, креми тощо), гомеопатичних, ветеринарних та лікувально-косметичних засобів, харчових домішок і т.д.

Винахід здійснюється таким чином, що у безвідходному способі одержання біологічно активних сполук прополісу, що включає використання в якості розчинників води та спирту етилового і обробку прополісу-сирцю водою підвищеної температури, передбачено проводити обробку прополісу-сирцю водою при співвідношенні відповідно 1:2-1:10 при температурі 50-100°C до одержання трьох фракцій воску, водного витягнення та осаду, причому при додаванні до водного витягнення солюбілізатора одержують гідрофільні сполуки прополісу, а при додаванні до осаду неполярного розчинника одержують гідрофобні сполуки прополісу.

Додатково передбачено використання в якості солюбілізатора твіну-80 або ОС-20, або полівінілпропілону, або інших фармацевтично прийнятних речовин у кількості 0,1-10%, використання в якості неполярного розчинника спирту етилового 80-95% або пропіленгліколю, або поліетиленоксиду, або твіну-80, або інших фармацевтично прийнятних речовин у кількості 0,1-10%, одержання фенольного гідрофільного препарату прополісу при використанні в якості солюбілізатора полівінілпропілону з наступним упарюванням та вакуумною сушкою, одержання настойки прополісу при використанні в якості неполярного розчинника спирту етилового 80-95% з наступною фільтрацією розчину, одержання фенольного гідрофобного препарату прополісу при використанні в якості неполярного розчинника спирту етилового 80-95% з наступною очисткою, сушкою та подрібненням, одержання очних крапель при очищенні та стерильній фільтрації фракції водного витягнення.

Параметри заявленого безвідходного способу одержання біологічно активних сполук прополісу визначені експериментальним шляхом, виходячи з умов максимального використання продуктів, утворених на різних стадіях реалізації способу, його технологічності у промислових умовах, безвідходності, нешкідливості для екології.

Наведене співвідношення прополіс-сирець вода 1:2-1:10 дозволяє максимально вилучити гідрофільні фенольні сполуки з прополісу і провести найбільш повну очистку розчину від фракції воску. Збільшення частки води у цьому співвідношенні (понад 1:10) призводить до зменшення концентрації гідрофільних фенольних сполук прополісу, що потребує додаткової стадії обробки, при цьому технологічно утруднюється відведення воску. Зменшення вмісту води у вищенаведеному співвідношенні (менше 1:2) знижує ефективність процесу екстракції.

Проведення обробки прополісу-сирцю водою при 50-100°C сприяє підвищенню ефективності вилучення гідрофільних фенольних сполук з прополісу. При температурі, нижчій за 50°C цей процес гальмується, причому погіршується також розтоплення воску. Підвищення температури понад 100°C призводить до розпаду біологічно активних

фенольних сполук

Використання солюбілізаторів та неполярних розчинників у заявленому способі підвищує розчинність фенольних сполук відповідно гідрофільної та гідрофобної природи

Вибір як солюбілізаторів так і неполярних розчинників обумовлений сумісністю з допоміжними речовинами, які разом з одержаними субстанціями прополісу мають утворити ту чи іншу лікарську форму

Спосіб здійснюється наступним чином. Подрібнений прополіс-сирець обробляють водою при температурі 50-100°C при співвідношенні 1:2-1:10. Одержують фракції: віск, водне витягнення (розчин гідрофільних фенольних сполук прополісу) та осад (гідрофобні фенольні сполуки прополісу). Віск видаляють і використовують у парфумерному та фармацевтичному виробництві. Водне витягнення очищують, піддають стерильній фільтрації і одержують готовий лікарський засіб - очні краплі, або до водного витягнення додають відповідні солюбілізатори у кількості 0,1-10% і одержують біологічно активні субстанції у формі розчинів фенольних гідрофільних сполук прополісу, які можуть бути використані в якості діючих речовин при створенні лікарських засобів у різних лікарських формах та можуть застосовуватися у гомеопатії, парфумерії, харчовій промисловості тощо

При використанні в якості солюбілізатора полівінілпіролідону з наступним упарюванням одержаного розчину та сушкою одержують стандартизовану лікарську субстанцію - Фенольний гідрофільний препарат прополісу

В свою чергу до осаду додають відповідні неполярні розчинники і одержують розчини біологічно-активних субстанцій гідрофобної природи - фенольні гідрофобні сполуки прополісу, які також можуть бути використані при створенні лікувально-профілактичних засобів у фармації, ветеринарії, гомеопатії, парфумерії, харчовій промисловості тощо

При додаванні в якості неполярного розчинника спирту етилового 80-95% та фільтрації утвореного розчину одержують готовий лікарський засіб - настоянку прополісу або при очистці та наступній сушці зазначеного утвореного розчину одержують стандартизовану лікарську субстанцію - Фенольний гідрофобний препарат прополісу

Винахід ілюструється прикладами

Приклад 1

До 20кг прополісу-сирцю додавали 120л води очищеної. Обробку проводили при перемішуванні протягом 3 годин при температурі 90°C. Одержаний розчин охолоджували до температури 18°C, видаляли з поверхні твердий шар воску, розділяли фракції осаду і водного витягнення. До 100кг останнього додавали 0,1кг полівінілпіролідону з наступним перемішуванням протягом 30 хвилин. Одержаний продукт упарювали під вакуумом 0,55кгс/см<sup>2</sup> до об'єму 10л і піддавали наступній сушці при вакуумі 0,875кгс/см<sup>2</sup> при температурі 85°C протягом 14 годин до повного видалення води. Одержаний Фенольний гідрофільний препарат прополісу подрібнювали. Вихід 1,5кг, що скла-

ду 7,5% від вихідної маси прополісу-сирцю

Приклад 2

До фракції осаду, одержаного способом, наведеним у прикладі 1, додавали 40л 95% спирту етилового і перемішували протягом 1 часу при температурі 75°C. Охолоджений до температури 20°C розчин очищували шляхом фільтрації на нутч-фільтрі і упарювали при вакуумі 0,55кгс/см<sup>2</sup> до об'єму 10л з наступною сушкою при вакуумі (0,875кгс/см<sup>2</sup>) протягом 1 години при температурі 60°C до повного видалення спирту етилового. Одержаний Фенольний гідрофобний препарат подрібнювали у шаровому млині. Вихід - 4кг, що становить 20% від вихідної маси прополісу-сирцю

Приклад 3

До 5кг прополісу-сирцю додавали 40л води очищеної. Обробку проводили при перемішуванні при температурі 95°C протягом 5 годин. Після охолодження розчину до 18°C, видалення воску та 37л водного витягнення відіпили 3,4кг осаду. До останнього додавали 44,5кг (52л) 80% спирту етилового з наступним перемішуванням при температурі 50°C протягом 3 годин. Після охолодження розчину до 18°C і відстоювання протягом 16 годин розчин піддавали фільтрації на нутч-фільтрі. Вихід - 50л 10% настоянки прополісу

Приклад 4

До 37л водного витягнення, одержаного способом, описаним у прикладі 3, додавали воду очищену до досягнення 0,5% концентрації у розчині фенольних гідрофільних сполук. Отриманий розчин піддавали стерильній фільтрації за допомогою бактеріального фільтру з одночасним фасуванням у флакони. Одержували 33л готового лікарського препарату - очних крапель "Пропомікс"

Таким чином заявлений спосіб є економічним безвідходним способом одержання біологічно активних сполук прополісу, який дозволяє поряд зі стандартизованими субстанціями (Фенольний гідрофільний препарат прополісу - реєстраційний номер 94/270/1, Фенольний гідрофобний препарат прополісу - реєстраційний номер 89/263/2) та готовими лікарськими засобами (Настойка прополісу 10% - реєстраційний номер 94/270/4), очні краплі "Пропомікс" - реєстраційний номер 94/270/2) одержувати широкий спектр біологічно активних сполук прополісу як гідрофільної так і гідрофобної природи, призначених для використання в якості активних субстанцій при створенні різних лікарських форм фармацевтичних препаратів (таблетки, розчини, супозитори, мазі, аерозолі тощо), засобів гомеопатії, ветеринарії, косметології, харчових домішок і т.д.

Заявлений спосіб складається з розгалужених технологічних ланцюжків (виділення різних фракцій проміжних продуктів, одержання сполук гідрофільної та гідрофобної природи), які можуть здійснюватися паралельно або послідовно в залежності від поставленої мети

Спосіб здійснюється на стандартному технологічному обладнанні і максимально наближений до умов промислового виробництва

